Elektroenzephalographische, neurologische und subjektive Befunde nach intravenöser Gabe von Lormetazepam

Gerd Kalbfleisch

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0088

AUS DER ANAESTHESIOLOGISCHEN ABTEILUNG (PROF. DR. A. DOENICKE)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK (PROF. DR. H. HOLLE) UND DER
ABTEILUNG FÜR PSYCHIATRISCHE NEUROPHYSIOLOGIE (PROF. DR. J. KUGLER)
DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK (PROF. DR. H. HIPPIUS) DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Elektroenzephalographische, neurologische und subjektive Befunde nach intravenöser Gabe von Lormetazepam

Inaugural-Disseration
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerd Kalbfleisch
aus
München
Jahr
1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung am 27. November 1979 in München.

Es prüften: Herr Professor Dr. Spann
Herr Professor Dr. Gerlach
Herr Professor Dr. Karl

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. PROBLEM 1
1. Einleitung 1
2. Ziel 1

II. METHODE 2
1. Versuchspersonen 2
2. Versuchsablauf 3
3. Versuchsbedingungen 3
4. Ableitung 4
5. Präparat 4
6. Auswertung 5

III. MATERIAL 7

IV. ERGEBNISSE 9
1. Dosisgruppe 1 9
1.1 EEG-Kurven 9
1.2 Vigilosomnogramm 1o
1.3 Beobachtungen 12
1.4 Fragenkatalog 13

2. Dosisgruppe 2 14
2.1 EEG-Kurven 14
2.2 Vigilosomnogramm 15
2.3 Beobachtungen 16
2.4 Fragenkatalog 17

3. Dosisgruppe 3 18
3.1 EEG-Kurven 18
3.2 Vigilosomnogramm 19
3.3 Beobachtungen 2o
3.4 Fragenkatalog 21

Seite

4. Dosisgruppe 4 22
4.1 EEG-Kurven 22
4.2 Vigilosomnogramm 24
4.3 Beobachtungen 25
4.4 Fragenkatalog 26

5. Dosisgruppe 5 27
5.1 EEG-Kurven 27
5.2 Vigilosomnogramm 29
5.3 Beobachtungen 3o
5.4 Fragenkatalog 31

6. Dosisgruppe 6 32
6.1 EEG-Kurven 32
6.2 Vigilosomnogramm 36
6.3 Beobachtungen 37
6.4 Fragenkatalog 38

7. Dosisgruppe 7 39
7.1 EEG-Kurven 39
7.2 Vigilosomnogramm 41
7.3 Beobachtungen 42
7.4 Fragenkatalog 43

V. GRAPHOELEMENTE 44

VI. ÜBERSICHT 45

VII. DISKUSSION 46

VIII. ZUSAMMENFASSUNG 48

IX. LITERATUR 49

X. LEBENSLAUF 51

I. P r o b l e m

1. Einleitung

L o r m e t a z e p a m , eine Substanz aus der Gruppe der Benzodiazepine, wurde zunächst in Tierversuchen geprüft (1). Durch die Messung der Reduktion motorischer Aktivität von Mäusen konnte eine signifikante Sedierung nach Gabe der Substanz festgestellt werden. Hierbei zeigte sich, daß Lormetazepam anderen schon in der klinischen Anwendung befindlichen Benzodiazepinen in der Wirkung überlegen ist.

In den folgenden klinischen Versuchen an Menschen mit Gabe per os von verschiedenen Dosen Lormetazepam zeigten sich bei den niederen Dosen relaxierende, anxiolytische Effekte, in den höheren Dosierungen sedierende und hypnotische Wirkungen (2).

In einem weiteren Schritt auf dem Weg zur klinischen Erprobung sollten in der im folgenden beschriebenen Versuchsreihe elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen durchgeführt und die intravenöse Verträglichkeit der Substanz geprüft werden.

2. Ziel

Der Wirkungsverlauf der verabreichten Dosis war durch folgende Parameter zu beobachten:

- EEG zur Beurteilung der Schlaftiefen und eventueller ZNS-Nebenwirkungen
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Bulbusbewegungen
- Blutdruck

Nebenwirkungen auf das Vegetativum und Auswirkungen auf die Merkfähigkeit wurden durch einen detaillierten Fragebogen erfaßt.

Da die Versuchsanordnung offen war, keine Kontrollsubstanz gegeben wurde und jeder Proband nur eine Dosis bekam, konnten die Auswirkungen der Testsubstanz nur vergleichend abgeschätzt werden. Je nach Ausfall dieser Untersuchung wurde beabsichtigt, unter statistisch relevanten Bedingungen Dosis-Wirkungsbeziehungen für die oben genannten Parameter aufzustellen.

II. Methode

1. Versuchspersonen

An der Untersuchung nahmen insgesamt 24 Personen teil. Geplant waren 21 Experimente, jedoch mußten 3 wegen irregulärer Bedingungen wiederholt werden. Es handelte sich um gesunde männliche Probanden im Alter von 21 bis 45 Jahren. Das Körpergewicht betrug zwischen minimal 5o kg und maximal 9o kg.

Den Probanden wurden in der Reihenfolge, wie sie sich meldeten, die Zahlen 1 bis 21 zugeteilt. Diesen Zahlen war ein Randomisierungsplan beigegeben, der für jede Zahl eine Dosis vorschrieb. Die Probanden wurden dann mit der niedrigsten Dosis beginnend nacheinander einbestellt. Die Dauer der Versuchsreihe erstreckte sich vom 15. März 1977 bis zum 15. April 1977.

Durch eine jedem Experiment vorausgehende Kurzanamnese wurde geklärt, ob der Proband klinisch unauffällig war. Die durchschnittliche Schlafzeit der vorausgegangenen Nacht war 7 Stunden. Die Probanden erschienen nüchtern.

Die Versuchspersonen wurden in Gruppen von je 3 aufgeteilt. Sie erhielten bezogen auf 7o kg Körpergewicht folgende Dosen:

D 1 = o,o63 mg
D 2 = o,125 mg
D 3 = o,25o mg
D 4 = o,5oo mg
D 5 = 1,ooo mg
D 6 = 2,ooo mg
D 7 = 4,ooo mg

2. Versuchsablauf

Die Versuchspersonen wurden zunächst über Ziel und Ablauf des Versuches informiert. Sie wurden dann vor Beginn des Versuches über eventuelle Vorerkrankungen befragt und hatten am Ende ihres Versuches einen Fragebogen zu ihrem subjektiven Befinden zu beantworten. Ein weiterer Fragebogen zum Erfassen von Spätwirkungen bis zu 36 Stunden nach Versuchsende wurde den Probanden mit nach Hause gegeben und war ausgefüllt zum Auswerten zurückzuschicken. Die eigentliche Versuchsdauer betrug 4 Stunden.

Blut wurde in allen Fällen vor Versuchsbeginn, 2 Stunden nach Beginn und unmittelbar nach Ende des Versuches abgenommen.

Der Blutdruck wurde vom Beginn bis zur 1o. Minute alle 2 Minuten gemessen, danach bis zur 3o. Minute alle 5 Minuten, dann alle 1o Minuten, später alle 15 Minuten bis zum Versuchsende. Die mit der RR-Messung verbundene Manipulation wirkte als Weckreiz.

Am Ende jedes Versuches wurden neurologische Elementarbefunde erhoben:

Romberg-Stehversuch
Eudiadochokinese
Seiltänzergang
Blindgang
Finger-Finger-Versuch
Finger-Nase-Versuch

Jedes Experiment begann etwa um o8.oo Uhr und endete gegen 12.oo Uhr.

3. Versuchsbedingungen

Das Labor war von äußeren Störungen gut abgeschirmt. Der Proband befand sich entspannt in liegender Stellung. Die Blutdruckmanschette lag um den linken Oberarm, Kochsalz wurde über einen peripheren Venenkatheter in eine Vene des rechten Unterarm infundiert. Die Injektion erfolgte im Bolus nach einer EEG-Ableitungsdauer von ca. 6 Minuten.

4. Ableitung

Zur bipolaren Ableitung benützten wir ein 12- Kanal-Neuroskript der Firma Hellige. Wir verwendeten 1o Klebeleketroden, die links und rechts paramedian in geraden Reihen angeordnet waren. Die Abstände betrugen etwa 5 cm. Eine Reihe bestand aus einer frontalen, präzentralen, zentralen, parietalen und okzipitalen Elektrode. Medial-frontal lag eine Erdungselektrode. Zur Ableitung der Bulbusbewegungen klebten wir Scheibenelektroden an die lateralen Augenwinkel.

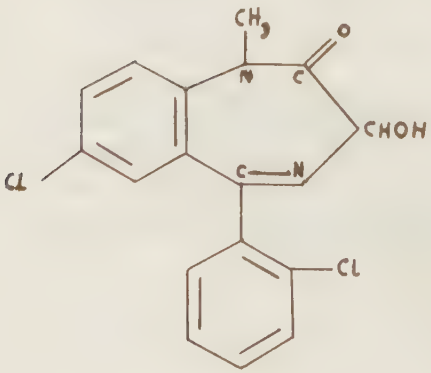
Die Pulsfrequenz wurde mit Elektroden an den Handgelenken gemessen (EKG I).

Ein Thermoelement in der Nasenöffnung erlaubte das Registrieren der Atemfrequenz.

Wir zogen die Klebeelektroden den Brückenelektroden vor, da sich nach den beiden ersten Versuchen zeigte, daß der Auflagedruck der Brücken bei der langen Versuchsdauer die Probanden sehr belästigte. Die beiden ersten Versuche mit Brückenelektroden mußten deshalb wiederholt werden.

5. Präparat

Strukturformel



Name: Lormetazepam

Die Substanz ist gelöst in 5o Gewichts-% 1,2 Propandiol (= Prophylenglykol) und Wasser mit einer Konzentration von o,2 mg/ml. Lormetazepam wird nach i.v.-Gabe sehr schnell ins ZNS aufgenommen und danach langsam wieder ins Plasma abgegeben, so daß nach ca. 3o Minuten die maximale Konzentration im ZNS erreicht ist. Die Halbwertszeit beträgt ca. 12 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 99 % durch die Nieren (3).

6. Auswertung

Die visuelle Auswertung der EEG-Kurven erfolgte in 4o sec-Intervallen. Für jedes dieser Intervalle wurde dem EEG-Wellenmuster die Bezeichnung eines bestimmten Stadiums zugeordnet (5) (13) (Tab. 1).

Danach bedeuten:

A_o	=	Wachheit
$A_1 - A_2$	=	Zustand der verminderten Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit
$B_o - B_2$	=	Schläfrigkeit, Einschlafstadium
$C_o - C_2$	=	leichter Schlaf
$D_o - D_2$	=	mittlerer Schlaf
$E_o - E_2$	=	tiefer Schlaf

Diese EEG-Stadien stimmen weitgehend mit den Narkosestadien nach Schneider-Thomalske überein (11).

Tab. 1: Vergleichende Übersicht der Stadienbezeichnungen.

	Recht-schaffen	Dement und Kleitmann	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG-Wellenmuster: führendes Kennzeichen	EEG-Wellenmuster: Reaktion
	W					Wachheit	A_0	α okz., Normvariante	Vis. Blockade-Reaktion (VBR)
NON-REM	1	I	A	1	very slight sleep	verringerte Vigilanz	A_1	α-Diffusion	VBR verringert
							A_2	α niedrig, spärlich, langsam	VBR paradox
						Hypovigilität		ϑ niedrig	
			B	2a		Schläfrigkeit	B_0	ϑ niedrig, α vereinzelt	VBR fehlt
				2b			B_1	ϑ niedrig bis mittelhoch	niedrige Vertex-Wellen
				2c			B_2	ϑ mittelhoch, σ spärlich	hohe Vertex-Wellen
	2	II	C	3	ligth sleep	leichter Schlaf	C_0	ϑ hoch 30% d. Zeit,	K-Komplexe
							C_1	ϑ hoch 50% d. Zeit,	
							C_2	ϑ hoch, langsam kontinuierlich	
	3	III	D	4	moderately deep sleep	mittlerer Schlaf	D_0	δ bis 30% d. Zeit	breite K-Komplexe δ-Aktivation
							D_1	δ bis 50% d. Zeit	
							D_2	δ bis 80% d. Zeit	
	4	IV	E	5	very deep sleep	tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	keine
						Narkose, Koma	F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
	REM	V	REM	0	early morn. sleep	rasche Augenbewegungs-Perioden	B/REM	niedrig, rasch A, B mit Augenbewegung	z. T. keine (B) z. T. Vertex-Wellen

Diese EEG-Stadien wurden als grafischer Verlauf in Form des sogenannten "Vigilo-somno-gramms" dargestellt. Außerdem wurde die Häufigkeit der raschen (RAB) und der langsamen (LAB) Augenbewegungen sowie Puls und Atemfrequenz bestimmt. Analog wurde die Anzahl der Vertexwellen (V) und K-Komplexe gezählt, sowie die Häufigkeit von Sigma-Spindeln (σ), Rho-Serien (ϱ) und bilateralen regelmäßigen Theta-Wellengruppen (ϑ) in Indexzahlen entsprechend der Prozentzeit geschätzt, wobei die Indexzahlen 1o für den kontinuierlichen, 5 für 5o %igen und ó für den fehlenden Bestand in 1oo % der Zeit stehen (8).

Anhand der Vigilosomnogramme konnten folgende Zeiten bestimmt werden:

- Latenzzeit (LZ) = Die Zeit, die von der Injektion bis zum Erreichen des Stadiums A_1 verstreicht.
- Beginn des Wirkungsmaximums (BWM) = Die Zeit, zu der der Proband das für ihn tiefste Stadium erreicht.
- Ende des Wirkungsmaximums (EWM) = Die Zeit, zu der der Proband das tiefste Stadium verläßt.

III. Material

Aus den Experimenten erhielten wir folgendes Untersuchungsmaterial:

21 EEG-Ableitungskurven
21 Fragebögen
21 Bögen mit klinischen Beobachtungen

Tabelle 2 enthält eine Auflistung der 21 Probanden.

Dosis Gruppe	Vers. Pers.	Geburtsdatum	Körper-gewicht	Körper-größe	Datum des Experiments	Dosis
B_1	6	12.1o.1951	7o kg	182 cm	16.o3.1977	o,o63 mg
	16	21.o2.1947	66 kg	174 cm	17.o3.1977	o,o59 mg
	2o	25.o6.195o	77 kg	18o cm	18.o3.1977	o,o69 mg
B_2	3	o2.o3.1949	65 kg	176 cm	21.o3.1977	o,116 mg
	4	o2.11.1947	74 kg	189 cm	22.o3.1977	o,132 mg
	19	1o.o1.1946	7o kg	181 cm	23.o3.1977	o,125 mg
B_3	17	24.o9.1954	62 kg	178 cm	24.o3.1977	o,22o mg
	18	18.o2.1952	74 kg	179 cm	25.o3.1977	o,26o mg
	21	27.o4.1956	83 kg	183 cm	26.o3.1977	o,29o mg
B_4	1	13.o4.1955	8o kg	174 cm	13.o4.1977	o,57o mg
	9	o1.o9.1952	7o kg	174 cm	14.o4.1977	o,5oo mg
	14	31.o1.1944	9o kg	185 cm	15.o4.1977	o,64o mg
B_5	2	31.o7.1952	73 kg	187 cm	3o.o3.1977	1,o4o mg
	11	12.o5.1947	72 kg	18o cm	31.o3.1977	1,o3o mg
	12	o9.o3.1948	73 kg	175 cm	o1.o4.1977	1,o4o mg
B_6	8	o3.o1.1949	8o kg	188 cm	o2.o4.1977	2,28o mg
	13	o5.12.1952	74 kg	18o cm	o3.o4.1977	2,11o mg
	15	26.o8.1952	76 kg	183 cm	o4.o4.1977	2,17o mg
B_7	5	o4.o9.1953	55 kg	168 cm	o5.o4.1977	3,14o mg
	7	25.o4.1949	83 kg	172 cm	o6.o4.1977	4,74o mg
	1o	22.o8.1953	64 kg	17o cm	o7.o4.1977	3,66o mg

Tab. 2: Aufstellung der Probanden mit persönlichen Daten.

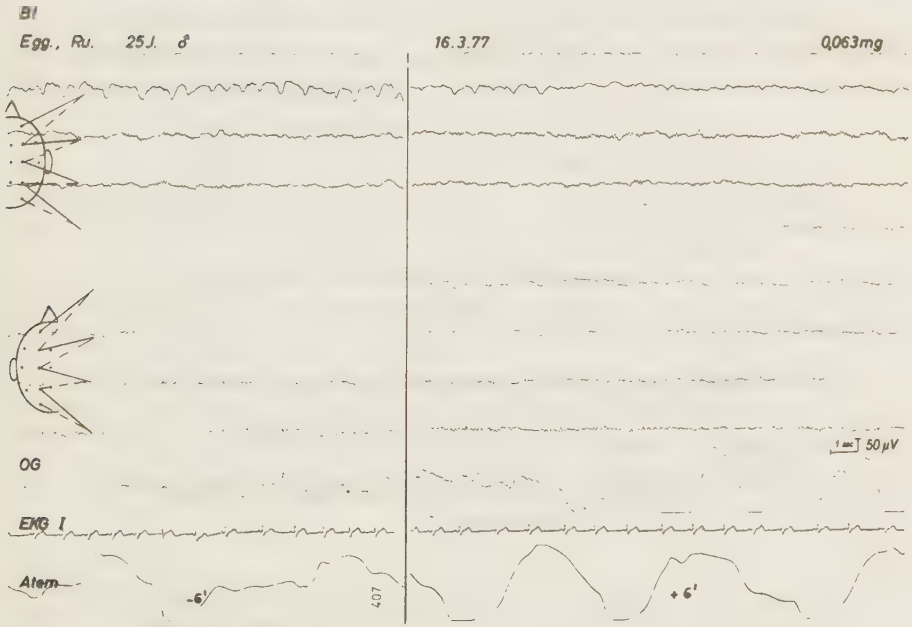
IV. Ergebnisse

1. Dosisgruppe 1

3 Versuchspersonen Nr. 6 7o kg KG 25 Jahre Dosis o,o63 mg
16 66 kg KG 3o Jahre Dosis o,o59 mg
2o 77 kg KG 26 Jahre Dosis o,o69 mg

1.1 EEG-Tätigkeit

Die EEG-Kurven der 3 Versuchspersonen dieser Gruppe waren normal (Abb. 1) und zeigten nach der Injektion nur geringe Änderungen.



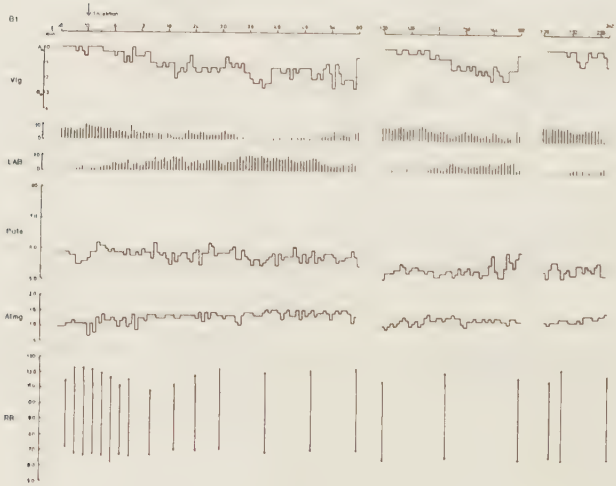
In Abb. 1 Vers.Pers. 6, Geburtsdatum 12.1o.1951, 7o kg, Dosis o,o63 mg.

Links: Normales Ausgangsverhalten mit spindeliger, relativ regelmäßiger 10/s Tätigkeit von 20 - 30 MikroV. Niedrige 4 - 6/s Wellen. Im Okulogramm unregelmäßige rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit wechselnder Pulsfrequenz entsprechend einer respiratorischen Arrhythmie, (57/min). Im Pneumotachygramm unregelmäßige langsame Atmung (7/min).

Rechts: 6 min. nach Injektion von 0,063 mg Lormetazepam im EEG spindelige 9 - 10/s Tätigkeit, 30 MikroV. Gegenüber dem Ausgansverhalten ohne wesentliche Änderung. Unterlagerte 4, vereinzelte 3/ s Wellen. Im Okulogramm Serien von pendelförmigen, langsamen Bulbusbewegungen. Im EKG Pulsfrequenz etwas verlangsamt, (55/min). Im Pneumotachygramm etwas regelmäßigere und raschere Atmung, (9/min).

1.2 Vigilosomnogramm

nach Gabe von 0,063 mg bei Vers.Pers. 6
von 0,059 mg bei Vers.Pers. 16
von 0,069 mg bei Vers.Pers. 20



LZ: 8 min BWM: 38 min EWM: 58 min

Vigilosomnogramm (Abb. 2):
Bei dieser niedrigsten Dosierung zeigte der Kurvenverlauf ein langsames Einschlafen der Probanden, die insbesondere nach K-Komplexen mehrfach ins Stadium A zurückkehrten. Erst nach ca. 4o bis 6o min wurde die maximale Schlaftiefe erreicht. Nach einer Ableitungspause von 1 Stunde, während der die Probanden unverändert lagen, zeigte die Kurve einen ähnlichen Verlauf wie in der ersten halben Stunde der Aufzeichnung.

Augenbewegungen (Abb. 2):
Die raschen Augenbewegungen des Wachzustandes nahmen mit größerer Schlaftiefe ab, wobei die langsamen Bulbusbewegungen zunahmen.

Pulsfrequenz (Abb. 2):
Sie zeigte keine Veränderungen außer der lagebedingten, physiologischen Abnahme.

Tachypneumogramm (Abb. 2):
Es zeigte ein langsam progedientes Ansteigen der Atemfrequenz, die nach ca. 36 min gleich blieb. Dieser Anstieg konnte auf der zunächst bestehenden Erwartungsspannung vor der Injektion beruhen, die eine flachere, langsame, gepreßte Atmung bewirkte. Nach eingetretener Entspannung ging die Atmung aber in einen tieferen und gleichmäßigeren Rhythmus über.

Blutdruck (Abb. 2):
Er schwankte im normalen Bereich.

1.3 Klinische Beobachtungen

Die 3 Probanden (6, 16, 2o) dieser Gruppe waren klinisch unauffällig. Sie erschienen vor der Ableitung ruhig und entspannt. Die neurologischen Elementarbefunde waren negativ. Alle 3 Versuchspersonen waren nach dem Versuch bezüglich ihrer Situation voll orientiert. Sie konnten Fragen, die sich auf Einzelheiten vor der Injektion bezogen, korrekt beantworten. Vers.Pers. 2o zeigte beim Beantworten der Fragen ein Stottern. Er gab an, diesen Sprachfehler seit dem 6. Lebensjahr zu haben; er trete normalerweise nur bei Konzentrationsschwächen und Erregung auf. Das Stottern war nach dem Versuch wesentlich deutlicher als vor dem Versuch.

Alle Vers.Pers. gaben übereinstimmend an, während des Versuches nicht geschlafen zu haben. Die Schläfrigkeit, die sie zwischenzeitlich verspürten, führten sie subjektiv auf ihre ruhige Lage zurück, nicht auf das Mittel. Am Ende des Versuches fühlten sie sich frisch und ausgeruht.

1.4 Fragenkatalog

Dosis-gruppe 1	Vers. Pers.	6	16	2o
1. Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm ?		ø	+	ø
2. Waren Sie erregt ?		ø	ø	ø
3. Verspürten Sie Schwindel ?		ø	ø	ø
4. Hatten Sie Kopfschmerzen ?		ø	ø	ø
5. Hatten Sie ein Hitzegefühl ?		ø	ø	ø
6. Verspürten Sie einen Juckreiz ?		ø	ø	ø
7. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?		ø	ø	ø
8. Denken Sie jetzt klarer als normal ?		ø	ø	ø
9. Haben Sie jetzt Konzentrations-schwächen ?		ø	ø	ø
1o. Verspürten Sie Atemnot ?		ø	ø	ø
11. Hatten Sie Hustenreize ?		ø	ø	ø
12. Mundtrockenheit ?		ø	+	+
13. Sehstörungen ?		ø	ø	ø
14. Verspürten Sie Übelkeit ?		ø	ø	ø
15. Völlegefühl ?		ø	ø	ø
16. Brechreiz ?		ø	ø	ø
17. Magenbrennen ?		ø	ø	ø
18. Stuhldrang ?		ø	ø	ø

2. Dosisgruppe 2

3 Versuchspersonen Nr. 3 65 kg KG 28 Jahre Dosis o,116 mg
4 74 kg KG 29 Jahre Dosis o,132 mg
19 7o kg KG 3o Jahre Dosis o,125 mg

2.1 EEG-Tätigkeit

Die EEG-Kurven dieser Versuchsgruppe wiesen bereits geringe Schläfrigkeitsstadien auf (Abb. 3).

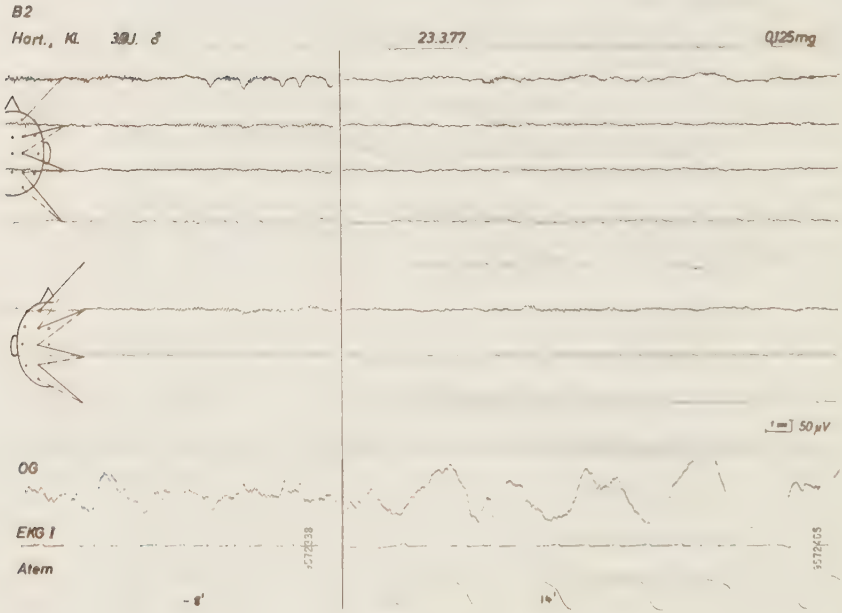


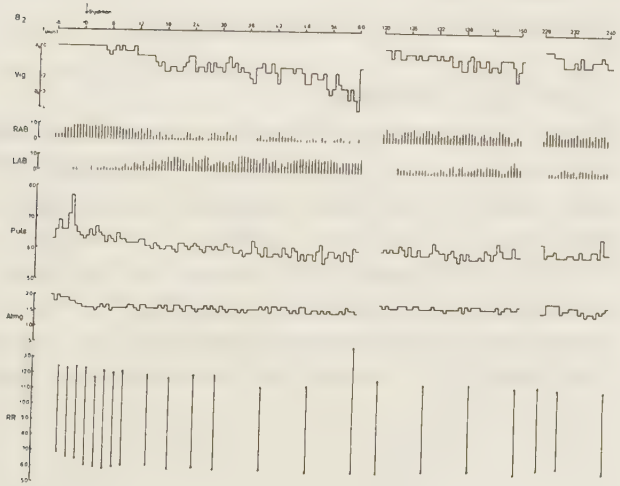
Abb. 3 : Vers.Pers. 19, Geburtsdatum 1o.o1.1946, 7o kg, Dosis o,125 mg

Links: Normales Ausgangsverhalten mit spindeliger 9 - 10/s Tätigkeit von 20 - 30 MikroV. Im Okulogramm unregelmäßige rasche Augenbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit 55/min. Die Atmung war sehr rasch und unregelmäßig (22/min.).

Rechts: 14 min. nach Injektion von 0,125 mg Lormetazepam gemischte, niedrige 9/s Tätigkeit und unterlagerte 5 - 6/s Wellen. Angedeutete, raschere, unregelmäßige 12 - 13/s Wellen präzentral.
EEG-Tätigkeit übergehend in beginnende Schläfrigkeitsstadien. Im Okulogramm Serien rascher, unregelmäßiger Bulbusbewegungen. Im EKG I langsame Pulsfrequenz von 57/min. Die Atmung war rasch und regelmäßig mit 21/min.

2.2 Vigilosomnogramm

nach Gabe von 0,116 mg bei Vers.Pers. 3
von 0,132 mg bei Vers.Pers. 4
von 0,125 mg bei Vers.Pers. 19



LZ: 16 min BWM: 59 min EWM: 6o min

Vigilosomnogramm (Abb. 4):
Die Kurve zeigte eine allmähliche Zunahme der Schlaftiefe, wobei das Stadium B_1 erst sehr spät erreicht wurde. Aus den nachfolgenden Ableitphasen ließ sich ein langsames Abklingen der Wirkung ablesen.

Augenbewegungen (Abb. 4):
Die Bulbusbewegungen verliefen entsprechend dem Vigilosomnogramm mit einer Abnahme der RAB und einer Zunahme der LAB.

Pulsfrequenz (Abb. 4):
Die Pulsfrequenz wies einen scharfen Anstieg unmittelbar vor der Injektion auf. Sie stabilisierte sich dann aber sehr schnell um einen normalen Mittelwert.

Tachypneumogramm (Abb. 4):
Die Atmung lag konstant um einen Mittelwert.

Blutdruck (Abb. 4):
RR zeigte keine nennenswerten Schwankungen.

2.3 Klinische Beobachtungen

Versuchsperson 19 zeigte häufige Myokloni, es handelte sich dabei um einen 3o Jahre alten Studenten, der insgesamt unruhiger war als die anderen Versuchspersonen seiner Gruppe. Er war starker Raucher (15 - 2o/die). Versuchsperson 4, ebenfalls starker Raucher (2o - 3o/die), zeigte einige Myokloni der Extremitätenmuskulatur. Die Myokloni wurden der Versuchsanordnung gemäß nicht mit dem Schreiber registriert, sondern durch den Untersucher beobachtet.

2.4 Fragenkatalog

	Dosis-gruppe	2 Vers. Pers.	3	4	19
1.	Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm ?		ø	ø	ø
2.	Waren Sie erregt ?		ø	ø	ø
3.	Verspürten Sie Schwindel ?		ø	ø	ø
4.	Hatten Sie Kopfschmerzen ?		ø	ø	ø
5.	Hatten Sie ein Hitzegefühl ?		ø	ø	ø
6.	Verspürten Sie einen Juckreiz ?		+	ø	ø
7.	Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?		ø	ø	ø
8.	Denken Sie jetzt klarer als normal ?		ø	ø	ø
9.	Haben Sie jetzt Konzentrations-schwächen ?		ø	ø	ø
10.	Verspürten Sie Atemnot ?		ø	ø	ø
11.	Hatten Sie Hustenreize ?		ø	ø	ø
12.	Mundtrockenheit ?		+	ø	+
13.	Sehstörungen ?		ø	ø	ø
14.	Verspürten Sie Übelkeit ?		ø	ø	ø
15.	Völlegefühl ?		ø	ø	ø
16.	Brechreiz ?		ø	ø	ø
17.	Magenbrennen ?		ø	ø	ø
18.	Stuhldrang ?		ø	ø	ø

3. Dosisgruppe 3

3 Versuchspersonen Nr. 17 62 kg KG 22 Jahre Dosis o,22o mg
18 74 kg KG 25 Jahre Dosis o,26o mg
21 83 kg KG 2o Jahre Dosis o,29o mg

3.1 EEG-Tätigkeit

Die EEG-Kurven der Probanden dieser Gruppe zeigten ebenfalls häufige Übergänge zu leichten Schlafstadien (Abb. 5).

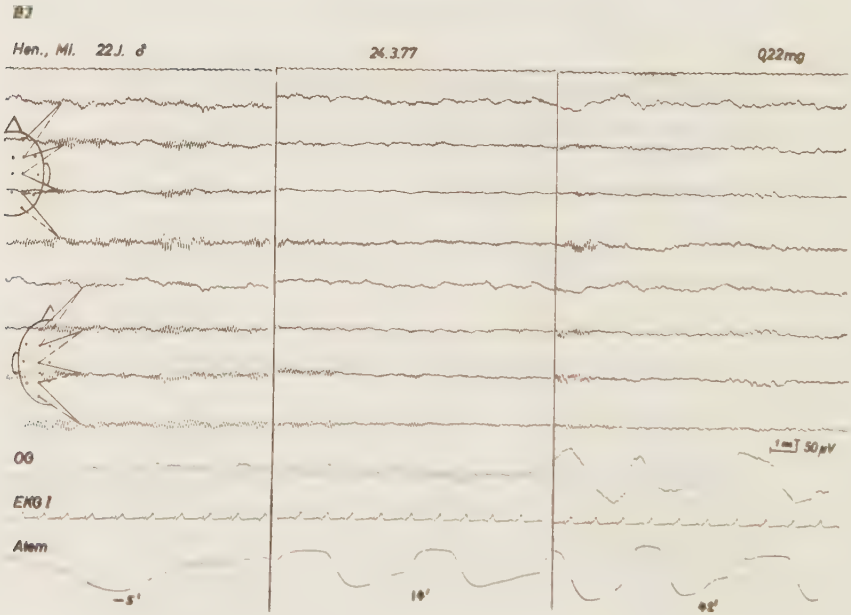


Abb. 5 : Vers.Pers. 17, Geburtsdatum 24.o9.1954, 62 kg, Dosis o,22o mg.

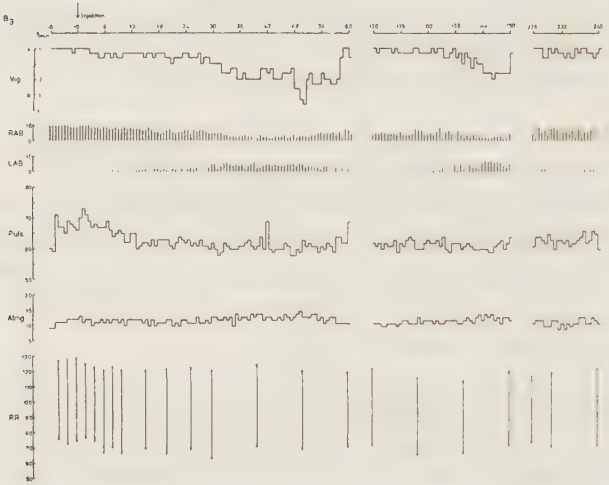
Links: Ausgangsverhalten mit regelmäßiger 1o/s Tätigkeit von 3o - 5o MikroV. Im Okulogramm rasche Bulbusbewegungen. Im EKG I Sinusrhythmus mit respiratorischen Schwankungen, (67/min). Im Tachypneumogramm unregelmäßige, langsame Atmung (7/min).

Mitte: 14 Min nach Injektion von o,22o mg Lormetazepam zeitweilige niedrigere Grundtätigkeit mit 1o/s Wellen bis zu 2o MikroV. In Intervallen einzelne, höhere, regelmäßige 1o/s Spindeln. Im Okulogramm verminderte Augenbewegungen. Im EKG I Sinusrhythmus von 61/min. Im Tachypneumogramm Atmung mit regelmäßiger Frequenz von 12/min.

Rechts: 42 min nach der Injektion Übergang in diffuse 6 - 7/s Tätigkeit. Unregelmäßige 1o/s Serien teils spindelig frontal. Im Okulogramm langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG I Sinusrhythmus mit respiratorischen Schwankungen, (64/min). Im Tachypneumogramm Atmungsfrequenz 14/min.

3.2 Vigilosomnogramm

nach Gabe von o,22o mg bei Vers.Pers. 17
von o,26o mg bei Vers.Pers. 18
von o,29o mg bei Vers.Pers. 21



LZ: 20 min BWM: 48 min EWM: 50 min

Langsame Vertiefung des hypnotischen Zustandes, Pulsfrequenz, Atmung, Okulogramm und Blutdruck verhielten sich ähnlich unauffällig wie bei den beiden vorausgegangenen Gruppen. (Abb. 6)

3.3 Klinische Beobachtungen

Versuchsperson 18 zeigte Myokloni. Er wurde durch mehrfaches Ein- und Ausschalten des EEG-Gerätes nicht geweckt. Der Proband Nr. 21 gab nach ca. 25 min. ein von der Schulter ausgehendes Schweregefühl im rechten Arm (Injektionsseite) an. Dieses Gefühl war nach 60 min. wieder verschwunden. Der Proband gab an, sich während des Versuches entspannter, gelockerter als vorher zu fühlen. Insgesamt fiel bei dieser Gruppe zum ersten Mal auf, daß sie auf geringe akustische Reize nicht reagierte, obwohl die Versuchspersonen alle angaben, daß sie glaubten, während des Versuches nicht geschlafen zu haben.

3.4 Fragenkatalog

Dosisgruppe 3 Vers. Pers.	17	18	21
1. Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm ?	ø	+	ø
2. Waren Sie erregt ?	ø	ø	ø
3. Verspürten Sie Schwindel ?	ø	ø	ø
4. Hatten Sie Kopfschmerzen ?	ø	ø	ø
5. Hatten Sie ein Hitzegefühl ?	ø	ø	ø
6. Verspürten Sie einen Juckreiz ?	ø	ø	ø
7. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?	ø	ø	ø
8. Denken Sie jetzt klarer als normal ?	ø	ø	ø
9. Haben Sie jetzt Konzentrationsschwächen ?	ø	ø	ø
1o. Verspürten Sie Atemnot ?	ø	ø	ø
11. Hatten Sie Hustenreize ?	ø	ø	ø
12. Mundtrockenheit ?	ø	ø	+
13. Sehstörungen ?	ø	ø	ø
14. Verspürten Sie Übelkeit ?	ø	ø	ø
15. Völlegefühl ?	ø	ø	ø
16. Brechreiz ?	ø	ø	ø
17. Magenbrennen ?	ø	ø	ø
18. Stuhldrang ?	ø	ø	ø

4. Dosisgruppe 4

3 Versuchspersonen Nr. 1 8o kg KG 21 Jahre Dosis o,57o mg
9 7o kg KG 24 Jahre Dosis o,5oo mg
14 9o kg KG 33 Jahre Dosis o,64o mg

4.1 EEG-Tätigkeit

Die EEG-Kurven der Versuchspersonen dieser Gruppe zeigten nach der Injektion einen raschen Wirkungsanstieg mit dem Erreichen tieferer Schlafstadien(Abb. 7).

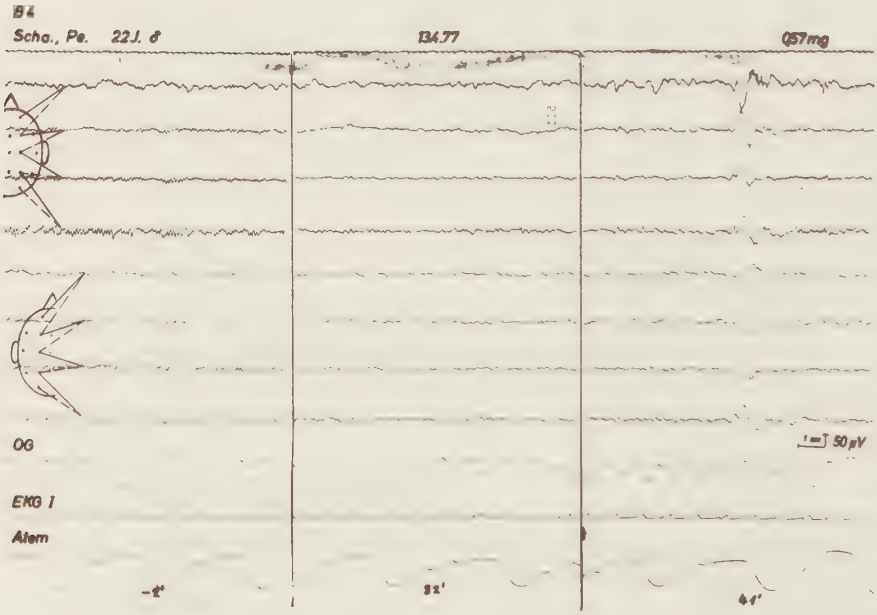


Abb. 7: Vers.Pers. 1, Geburtsdatum 13.o4.1955, 8o kg, Dosis o,57o mg.

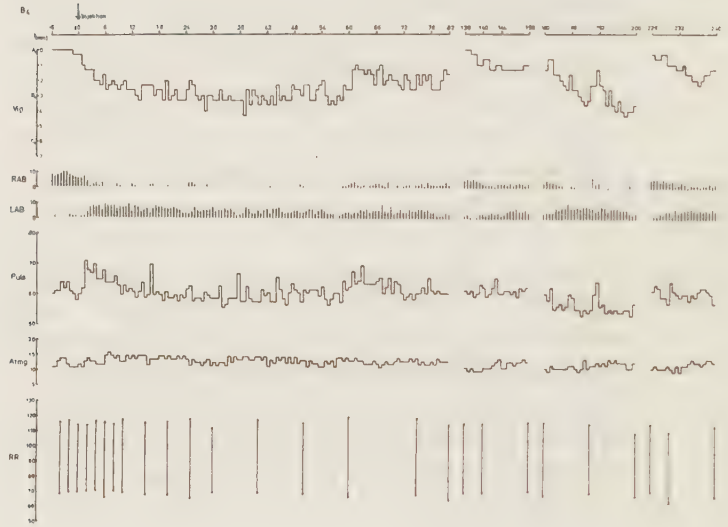
Links: Im EEG normales Ausgangsverhalten mit relativ regelmäßiger, spindeliger 10/s Aktivität von 30 - 40 MikroV. Im Okulogramm gleichmäßige, nicht sehr rasche Bulbusbewegungen. Im EKG I Sinusrhythmus mit einer Pulsfrequenz von 66/min. Im Tachypneumogramm regelmäßige Atmung, Frequenz 16/min.

Mitte: 32 min nach der Injektion von 0,57 mg diffuse 4 - 5/s Tätigkeit mit einzelnen 3/s Wellen mit einer Amplitude von 20 - 30 MikroV, was leichten Schlafstadien entspricht. Im Okulogramm langsame, regelmäßige Bulbusbewegungen. Im EKG I langsamer Sinusrhythmus mit leichten, respiratorischen Schwankungen, (58/min). Im Tachypneumogramm ruhige, regelmäßige Atmung, Frequenz 16/min.

Rechts: 41 min nach der Injektion unveränderte Grundtätigkeit von 4 - 5/s mit 20 - 40 MikroV. Stärkere Unterlagerung mit 3/s Wellen bis 50 MikroV. Vereinzelte K-Komplexe. Im Okulogramm langsame, regelmäßige Bulbusbewegungen. Im EKG I unveränderter Sinusrhythmus, Frequenz 60/min. Im Tachypneumogramm war die Atmung regelmäßig und ruhig, Frequenz 16/min.

4.2 Vigilosomnogramm

nach Gabe von 0,570 mg bei Vers.Pers. 1
von 0,500 mg bei Vers.Pers. 9
von 0,640 mg bei Vers.Pers. 14



LZ: 40 sec. BWM: 18 min. EWM: 58 min.

Vigilosomnogramm (Abb. 8):
Bei dieser Gruppe zeigte sich zum ersten Mal ganz deutlich ein rascherer Wirkungsanstieg mit Erreichen tieferer Vigilanzstadien in kürzerer Zeit. Das Wirkungsmaximum wurde nach 18 min. erreicht und blieb auf dem gleichen Niveau bis zur 58.min. Die drei Nachkontrollen zeigten deutlich das Anhalten der Wirkung mit zeitweisem Erreichen der für diese Gruppe maximalen Schlaftiefen.

Augenbewegungen (Abb. 8):
Das Okulogramm wies den normalen Zusammenhang mit dem Vigilosomnogramm auf. Zeitweise verschwanden die raschen Bulbusbewegungen ganz.

Pulsfrequenz (Abb. 8):
Die Pulsfrequenz wurde unruhiger, verblieb aber im Normbereich.

Tachypneumogramm (Abb. 8):
Die Atmungsfrequenz war stetiger als bei den vorausgegangenen Gruppen.

Blutdruck (Abb. 8):
Der Blutdruck war unauffällig.

4.3 Klinische Beobachtungen

Eine im ganzen klinisch unauffällige Gruppe. Es wurde jedoch bemerkt, daß der Proband Nr. 14 vor dem Versuch nervös war. Auf Befragen gab er private Schwierigkeiten an. Nach dem Versuch erneut befragt, sagte er, die nervöse Spannung habe sich nach der Injektion sehr schnell gelöst. Der Proband verspürte nach ca. 2 Stunden einen unwiderstehlichen Harndrang, weshalb der Versuch kurz unterbrochen werden mußte.

4.4 Fragenkatalog

Dosis-gruppe 4	Vers.-Pers.	1	9	14
1. Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm ?		+	Ø	+
2. Waren Sie erregt ?		Ø	Ø	Ø
3. Verspürten Sie Schwindel ?		Ø	Ø	Ø
4. Hatten Sie Kopfschmerzen ?		Ø	Ø	Ø
5. Hatten Sie ein Hitzegefühl ?		Ø	Ø	Ø
6. Verspürten Sie einen Juckreiz ?		Ø	+	Ø
7. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?		Ø	Ø	+
8. Denken Sie jetzt klager als normal ?		Ø	Ø	Ø
9. Haben Sie jetzt Konzentrations-schwächen ?		Ø	Ø	Ø
1o. Verspürten Sie Atemnot ?		Ø	Ø	Ø
11. Hatten Sie Hustenreize ?		Ø	Ø	Ø
12. Mundtrockenheit ?		+	Ø	+
13. Sehstörungen ?		Ø	Ø	Ø
14. Verspürten Sie Übelkeit ?		Ø	Ø	Ø
15. Völlegefühl ?		Ø	+	Ø
16. Brechreiz ?		Ø	Ø	Ø
17. Magenbrennen ?		Ø	+	Ø
18. Stuhldrang ?		Ø	Ø	Ø

5. Dosisgruppe 5

3 Versuchspersonen Nr. 2 73 kg KG 24 Jahre Dosis 1,4oomg
11 72 kg KG 29 Jahre Dosis 1,o3o mg
12 73 kg KG 29 Jahre Dosis 1,o4o mg

5.1 EEG-Tätigkeit

Die EEG-Kurven zeigten bei dieser Gruppe wiederum ein sehr rasches Eintreten der Wirkung nach der Injektion.

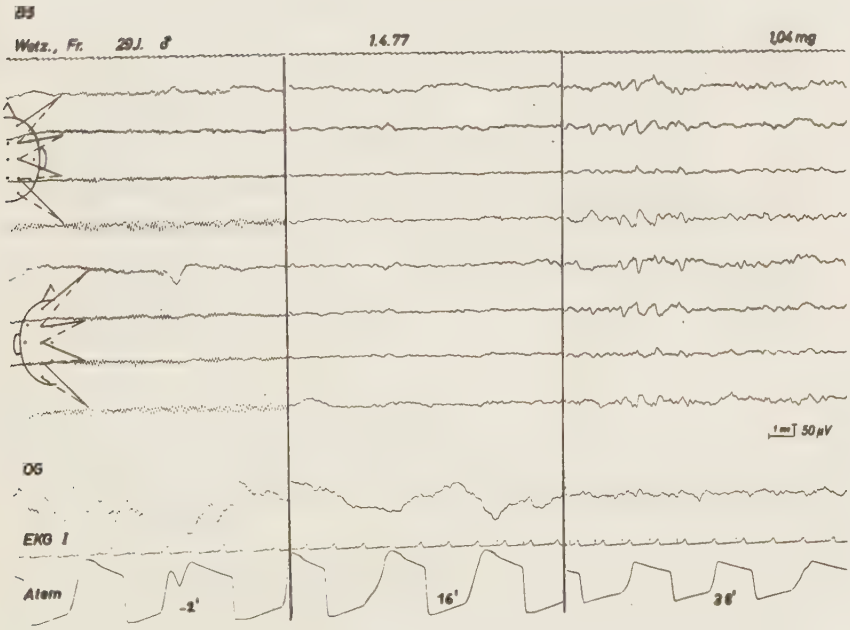


Abb. 9: Vers.Pers. 12, Geburtsdatum o9.o3.1948, 73 kg, Dosis 1,o4o mg

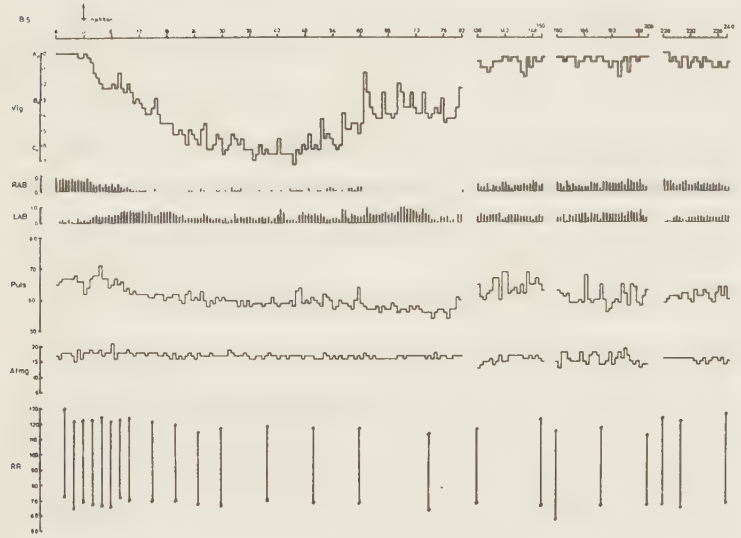
Links: Im EEG normales Ausgangsverhalten mit relativ regelmäßiger, spindeliger 1o/s Tätigkeit von 3o - 5o MikroV. Im Okulogramm rasche, unregelmäßige Augenbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit geringen, respiratorischen Schwankungen (67/min). Im Tachypneumogramm regelmäßige, rasche Atmung, (22/min).

Mitte: 16 min nach der Injektion von 1,o4o mg Lormetazepam dominierende, diffuse 4 - 5 /s Tätigkeit und einzelne, unterlagerte 3/s Wellen von 2o - 4o MikroV entsprechend leichten Schlafstadien. Im EKG I regelmäßige Pulsfrequenz im Sinusrhythmus von 6o/min. Im Tachypneumogramm regelmäßige, verlangsamte Atmung von 16/min.

Rechts: 38 min nach der Injektion höhere Grundtätigkeit mit unregelmäßigen 4 - 5 /s Wellen und bilateralen, 2 - 3 /s Serien. Angedeutete, niedrige 12 - 13 / s Spindeln präzentral. Einzelne unregelmäßige Vertrexwellen. Im Okulogramm keine Bulbusbewegungen. Im EKG I regelmäßiger Sinusrhythmus mit 6o/min. Im Tachypneumogramm regelmäßige Atmung mit 18/min.

5.2 Vigilosomnogramm

nach Gabe von 1,04Ø mg bei Vers.Pers. 2
von 1,03Ø mg bei Vers.Pers. 11
von 1,04Ø mg bei Vers.Pers. 12



LZ: 8Ø s BWM: 36 min. EWM: 46 min.

Vigilosomnogramm (Abb. 1Ø):
Bei dieser Gruppe stieg die Wirkung ebenfalls sehr rasch an. Nach 2Ø min. wurden EEG-Stadien erreicht, die mittleren Narkosetiefen entsprachen. Diese Stadien wurden für ca. 3Ø min. beibehalten, bevor sie wieder langsam auf ein niederes Niveau zurückkehrten. Die Schlaftiefe blieb jedoch bis zur 8Ø. min. straken Schwankungen unterworfen, was möglicherweise auf die Manipulation bei der Blutdruckmessung zurückzuführen war. In den nachfolgenden Kontrollmessungen konnte kein anhaltender Effekt der Substanz nachgewiesen werden.

Augenbewegungen (Abb. 1o):
Das Okulogramm zeigte einen dem Vigilosomnogramm entsprechenden Verlauf. Die raschen Augenbewegungen erloschen zeitweilig ganz. Die langsamen Augenbewegungen zeigten ein annähernd umgekehrtes Verhalten. Auch die letzteren waren im Wirkungsmaximum deutlich erniedrigt.

Pulsfrequenz (Abb. 1o):
Die Pulsfrequenz sank im Verlauf der ersten 8o min geringfügig ab.

Tachypneumogramm (Abb. 1o):
Die Atemfrequenz blieb sehr konstant (16/min).

Blutdruck (Abb. 1o):
Er war unauffällig.

5.3 Klinische Beobachtungen

Proband 11 fiel in dieser Gruppe besonders auf, da er im Gegensatz zu den beiden anderen nur eine sehr geringe Schlaftiefe erreichte. Er gab an, nach der Injektion sehr schnell schläfrig geworden zu sein, aber nach 1 Stunde war er wieder so frisch wie vorher. Er schlief jedoch gegen Ende der 4. Stunde ein, allerdings ohne über das Stadium B_0 hinauszukommen. Der Proband 12 beschrieb ein angenehmes Gefühl, als schwebe er über dem Bett. Er zeigte vergleichsweise häufige Zuckungen der Strecker der unteren Extremitäten. Das Zeitempfinden war auch bei dieser Gruppe gestört. Ein Proband empfand starken Harndrang am Ende des Versuchs. Die Probanden konnten sich alle an Einzelheiten vor dem Versuch erinnern.

5.2 Fragenkatalog

	Dosis-gruppe 5	Vers. pers.	2	11	12
1. Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm ?			ø	ø	+
2. Waren Sie erregt ?			ø	ø	ø
3. Verspürten Sie Schwindel ?			ø	ø	ø
4. Hatten Sie Kopfschmerzen ?			+	ø	ø
5. Hatten Sie ein Hitzegefühl ?			ø	ø	ø
6. Verspürten Sie einen Juckreiz ?			ø	ø	ø
7. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?			ø	+	ø
8. Denken Sie jetzt klager als normal ?			ø	ø	ø
9. Haben Sie jetzt Konzentrations-schwächen ?			ø	ø	ø
1o. Verspürten Sie Atemnot ?			ø	ø	ø
11. Hatten Sie Hustenreize ?			ø	ø	ø
12. Mundtrockenheit ?			+	ø	+
13. Sehstörungen ?			ø	ø	ø
14. Verspürten Sie Übelkeit ?			ø	ø	ø
15. Völlegefühl ?			ø	ø	ø
16. Brechreiz ?			ø	ø	ø
17. Magenbrennen ?			ø	ø	ø
18. Stuhldrang ?			ø	ø	ø

6. Dosisgruppe 6

3 Versuchspersonen Nr. 8 8o kg KG 28 Jahre Dosis 2,28o mg
13 74 kg KG 24 Jahre Dosis 2,11o mg
15 76 kg KG 24 Jahre Dosis 2,17o mg

6.1 EEG-Tätigkeit

Bei den Probanden dieser Gruppe zeigte sich eine Verlängerung des Wirkungsmaximums (Abb. 11).

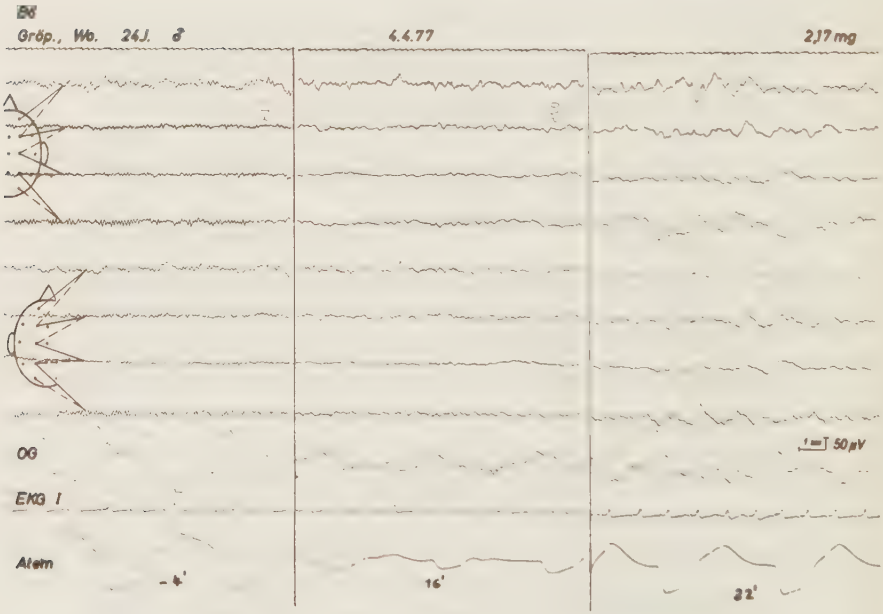


Abb. 11: Vers.Pers. 15, Geburtsdatum 26.o8.1952, 76 kg, Dosis 2,17o mg

Links: Normales Ausgangsverhalten mit spindeliger, etwas unregelmäßiger 1o/s Tätigkeit von 2o - 4o MikroV. Zeitweilige, unregelmäßige Grundaktivität und unterlagerte, niedrige 5 - 7 / s Wellen. Im Okulogramm unregelmäßige rasche Bulbusbewegungen und Serien von langsamen Augenbewegungen. Im EKG I Sinusrhythmus mit relativ langsamer Pulsfrequenz von 5o/min. Im Tachypneumogramm regelmäßige Atmung mit 15/min.

Mitte: 16 min nach Injektion von 2,17o mg Lormetazepam dominierend diffuse 3 - 5 /s Tätigkeit von 4o MikroV, niedrige spindelige 12 - 14 / s Tätigkeit präzentral. Im Okulogramm nur niedrige langsame Bulbusbewegungen (gute Entspannung). Im EKG I Sinusrhythmus von 58/min. Im Tachypneumogramm regelmäßige verflachte Atmung mit 16/min.

Rechts: 32 min nach Injektion hohe, unregelmäßige 1 - 3 /s Tätigkeit. Spärliche, niedrige, rasche 11 - 13 / s Serien besonders präzentral. Einzelne unregelmäßige K-Komplexe. Im Okulogramm keine Bulbusbewegungen (einstreuende Atmungsartefakte). Im EKG I Sinusrhythmus von 61/min. Im Tachypneumogramm Atmung wieder etwas vertiefter, regelmäßige Frequenz 16/min.

Bei einem Probanden dieser Gruppe traten Rem-Perioden auf, die in der Abb. 12 dargestellt sind.

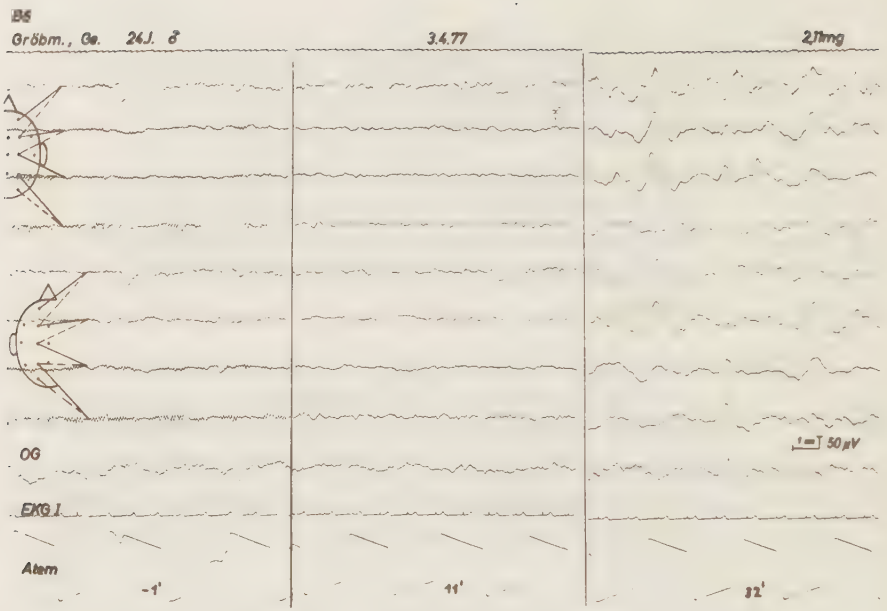


Abb. 12: EEG-Rem, Vers.Pers. 13, 74 kg, Geburtsdatum o5.12.1952, Dosis 2,11o mg

Links: Im EEG normales Ausgangsverhalten mit spindeliger, unregelmäßiger 1o - 11 /s Tätigkeit von 2o - 3o MikroV. Labiles Ausgangsverhalten wegen spärlicher, unterlagerter 4 - 5 /s Wellen. Im Okulogramm rasche unregelmäßige Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit gleichmäßiger Frequenz von 7o/min. Im Tachypneumogramm regelmäßige, tiefe Atmung von 16/min.

Mitte: 11 min nach der Injektion von 2,11o mg Lormetazepam unregelmäßige 4 - 6 / s Tätigkeit. Gelegentlich auch langsame 3/s Wellen mit bis zu 4o MikroV entsprechend beginnender, leichter Schlafstadien (B_2). Im Okulogramm keine Bulbusbewegungen mehr. Im EKG I regelmäßiger Sinusrhythmus, Frequenz 67/min. Im Tachypneumogramm etwas raschere Atmung mit 19/min.

Rechts: 32 min nach der Injektion hohe, bilaterale o,5 - 2 / s Tätigkeit mit Amplituden bis zu 1oo MikroV, entsprechend dem Übergang vom mittleren zum tiefen Schlaf. Im Okulogramm keine ausgeprägten Bulbusbewegungen. Im EKG I Sinusrhythmus mit einer gegenüber dem Ausgangsverhalten reduzierten Frequenz von 58/min. Im Tachypneumogramm Atmung unverändert mit 18/min.

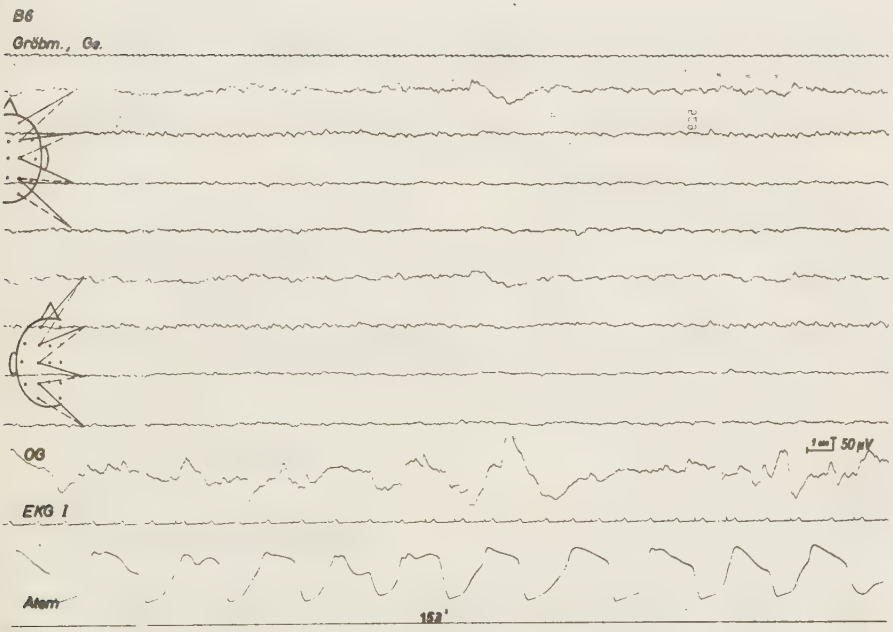
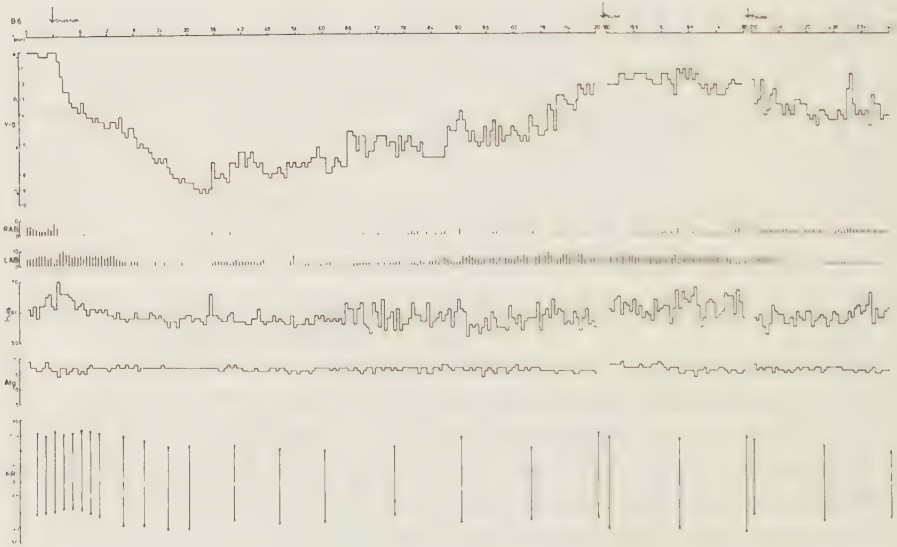


Abb. 13: Ein weiteres Beispiel aus der Kurve des Probanden 13, welches Rem-Perioden zeigt.

Im Bild typische Rem-Perioden. Dominierende niedrige langsame 3 - 5 / s Tätigkeit von 3o MikroV entsprechend dem Stadium B_0. Im Okulogramm abwechseln Serien rascher, dann langsamer Pulsfrequenz von 58/min. Im Tachypneumogramm unregelmäßige, rasche Atmung von 19 /s. Die Kombination von EEG, Okulogramm und Tachypneumogramm stellt das Muster einer Rem-Phase dar.

6.2 Vigilosomnogramm

nach Gabe von 2,28Ø mg bei Vers.Pers. 8
von 2,11Ø mg bei Vers.Pers. 13
von 2,17Ø mg bei Vers.Pers. 15



LZ: 4Ø s BWM: 31 min. EWM: 34 min.

Vigilosomnogramm (Abb. 14):
Die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts hatte sich weiter erhöht. Es wurden tiefere Stadien früher erreicht. Schläfrigkeitsstadien (B_0) wurden nach 5 min, das Maximum mit tiefen Stadien (D_0) wurde nach 31 min erreicht. Von der 31. bis zur 6o. min ergab sich ein allmählicher Rückgang bis in leichte Schlafstadien, dieser Zustand wurde aber bis zur 12o. min beibehalten. Eine Rückkehr bis zum Ausgangsverhalten war auch nach 4 Stunden noch nicht feststellbar.

Augenbewegungen (Abb. 14):
Die raschen Augenbewegungen erloschen über lange Zeit völlig. Auch die langsamen Augenbewegungen, die normalerweise nur bis zu mittleren Schlaftiefen auftreten, waren erheblich reduziert und blieben es auch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

Pulsfrequenz (Abb. 14):
Der Puls blieb bis zur 6o. min regelmäßig und begann dann während der Abklingphase zu schwanken.

Tachypneumogramm (Abb. 14):
Die Atemfrequenz war wiederum sehr konstant.

Blutdruck (Abb. 14):
Er war unauffällig.

6.3 Klinische Beobachtungen

Zwei Probanden konnten über ihre Empfindungen beim Einschlafen keine Angaben machen, da der Schlaf sehr schnell eintrat. Alle Probanden verspürten am Ende des Versuches einen starken Harndrang. Die Relaxation beim Probanden 15 war so stark, daß die Zunge die Atemwege verlegte. Wir legten aus diesem Grunde einen Güdeltubus. Bei allen drei Probanden traten Muskelzuckungen verschieden starken Ausmaßes auf. Insgesamt häufiger und in der Inensität stärker als bei den vorherigen Gruppen. Das Erinnerungsvermögen an Einzelheiten vor der Injektion war nicht beeinträchtigt.

6.4 Fragenkatalog

Dosis-gruppe	6 Vers. Pers.	8	13	15
1. Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm ?		ø	ø	ø
2. Waren Sie erregt ?		ø	ø	ø
3. Verspürten Sie Schwindel ?		ø	ø	ø
4. Hatten Sie Kopfschmerzen ?		ø	ø	ø
5. Hatten Sie ein Hitzegefühl ?		ø	ø	ø
6. Verspürten Sie einen Juckreiz ?		ø	+	ø
7. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?		ø	ø	ø
8. Denken Sie jetzt klarer als normal ?		ø	ø	ø
9. Haben Sie jetzt Konzentrationsschwächen ?		ø	ø	ø
10. Verspürten Sie Atemnot ?		ø	ø	ø
11. Hatten Sie Hustenreize ?		ø	ø	ø
12. Mundtrockenheit ?		+	+	++
13. Sehstörungen ?		ø	ø	ø
14. Verspürten Sie Übelkeit ?		ø	ø	ø
15. Völlegefühl ?		ø	ø	ø
16. Brechreiz ?		ø	ø	ø
17. Magenbrennen ?		ø	ø	ø
18. Stuhldrang ?		ø	ø	ø

7. Dosisgruppe 7

3 Versuchspersonen Nr. 5 55 kg KG 23 Jahre Dosis 3,14o mg
7 83 kg KG 27 Jahre Dosis 4,74o mg
1o 64 kg KG 23 Jahre Dosis 3,66o mg

7.1 EEG-Tätigkeit

Die EEG-Kurven dieser Probanden wiesen keine weitere Verstärkung der Wirkung auf (Abb. 15).

Abb. 15: Vers.Pers. 1o, Geburtsdatum 22.o8.1953, 64 kg, Dosis 3,66o mg.

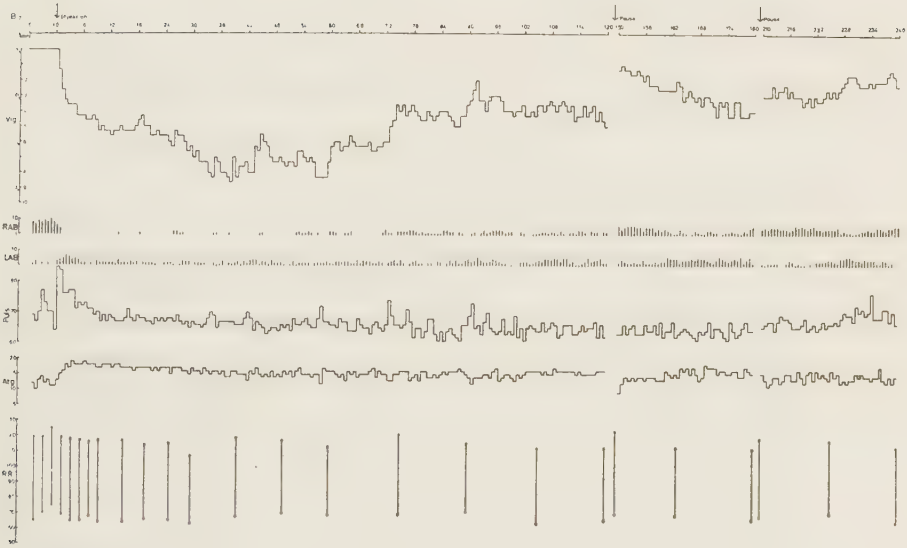
Links: Ausgangsverhalten mit spindeliger, etwas unregelmäßiger 1o - 11 / s Tätigkeit von 2o - 3o MikroV. Unterlagert sind niedrige 5 - 6 / s Wellen. Im Okulogramm unregelmäßige, rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit relativ rascher Frequenz von 79/min. Im Tachypneumogramm Atmung tief und regelmäßig, 14/min.

Mitte: 18 min nach der Injektion von 3,66o mg Lormetazepam unregelmäßige 4 - 5 / s Tätigkeit, gelegentlich 3 / s Wellen von 4o MikroV. Längere, zum Teil spindelige 12 - 14 / s Serien beidseits präzentral. Wiederholte Vertexwellen. Im Okulogramm keine Bulbusbewegungen (einstreuendes EKG). Im EKG I Sinusrhythmus mit rascher Frequenz von 84 / min. Im Tachypneumogramm Atmung flach, Frequenz 12 / min.

Rechts: 3o min nach der Injektion hohe bilaterale o,5 - 2 / s Tätigkeit, gelegentlich raschere 3 - 4 / s Wellen. Amplituden bis zu 1oo MikroV. Raschere, unregelmäßige spindelige 14 / s Serien, besonders präzentral. Im Okulogramm keine Bulbusbewegungen. Im EKG I Sinusrhythmus mit rascher Frequenz von 76 / min. Im Tachypneumogramm Atmung flach und langsam 14/min.

7.2 Vigilosomnogramm

nach Gabe von 3,140 mg bei Vers.Pers. 5
von 4,740 mg bei Vers.Pers. 7
von 3,660 mg bei Vers.Pers. 10



LZ: 40 s BWM: 34 min. EWM: 59 min.

Vigilosomnogramm (Abb. 16):
Bei der höchsten Dosierung zeigte die Wirkung den bis dahin raschesten Anstieg bis zu mittleren Schlaftiefen. Sie erreichte nach ca. 34 min ihr Maximum und klang dann langsam ab. Es wurden keine tieferen Stadien als bei D_6 erreicht. Auch hier war die Wirkung nach 4 Stunden noch nicht ganz abgeklungen.

Augenbewegungen (Abb. 16):
Die Augenbewegungen waren durchwegs unterdrückt und verschwanden zeitweilig ganz.

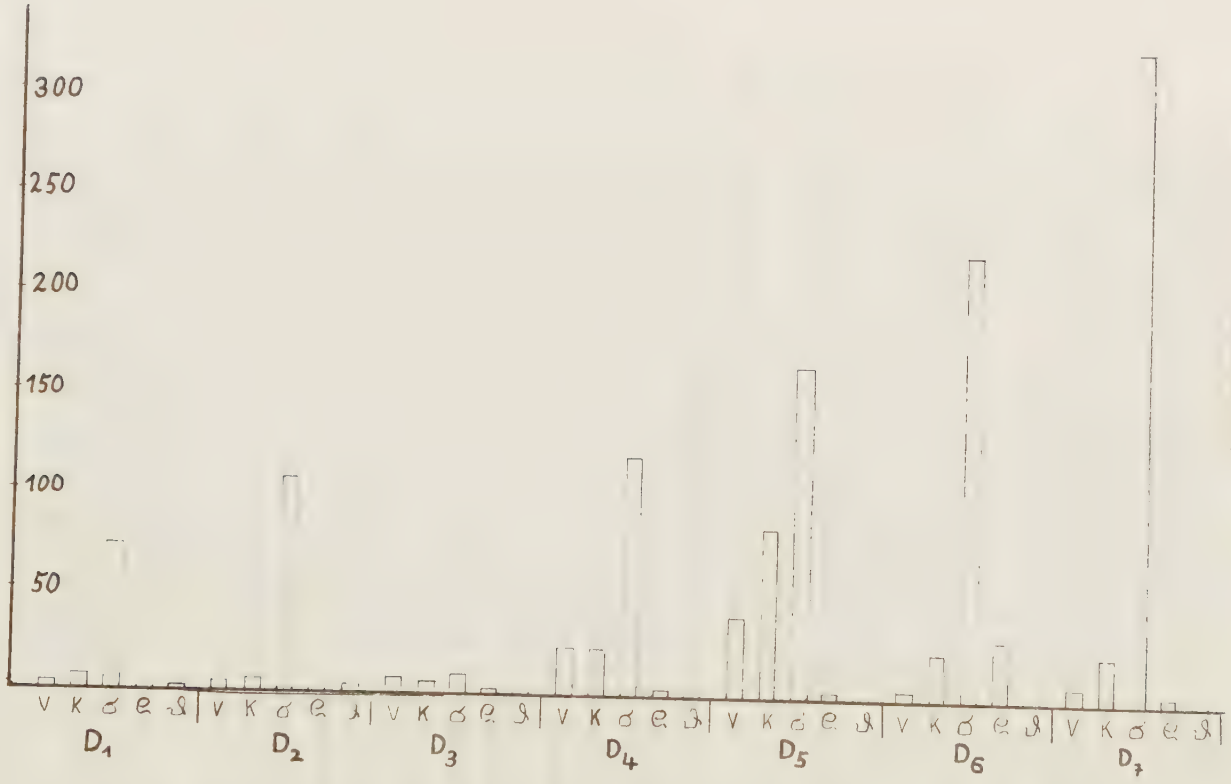
Pulsfrequenz, Atmung und RR (Abb. 16) zeigten zu D_6 keine Unterschiede im Verlauf.

7.3 Klinische Beobachtungen

Die Probanden schliefen innerhalb der ersten Minute ein. Zwei Probanden hatten unmittelbar nach der Injektion eine Gänsehaut. Proband 1o bemerkte ein Gefühl der Wärme vor der Injektionsstelle durch den Arm in den Kopf aufsteigend. Proband 5 und 1o waren insgesamt ruhig, mit Ausnahme einiger, heftiger anfallsartiger Myokloni vor allem der unteren Extremitätenmuskulatur. Proband 7 war extrem unruhig. Bis zur 4o. min zeigte er ständig kräftige Myokloni. In der 18. min öffnete er einmal die Augen, offensichtlich nicht orientiert und lallte unverständlich. Die Pupillen waren weit, der Proband war nicht ansprechbar. Er hustete sehr stark, manchmal anfallsartig und aspirierte einmal den eigenen Speichel. Die Myoklonien hörten nach ca 1,5 Stunden fast ganz auf. Bei der Überprüfung der neurologischen Elementarbefunde waren bei den Probanden 5 und 7 erhebliche Gleichgewichtsstörungen festzustellen. Proband 7 gab außerdem eine Schwäche in der Beinmuskulatur an. Er mußte sich abstützen, um stehen zu können.
Bei der Befragung zeigte sich, daß alle Probanden in Bezug auf die Zeit vor der Injektion vollorientiert waren. An die Tatsache, daß sie während des Versuchs angesprochen wurden und auch antworteten, konnten sie sich nicht erinnern.

7.4 Fragenkatalog

Dosis-gruppe 7	Vers. Pers.	5	7	1o
1. Erschien Ihnen Ihre Situation besonders angenehm ?		ø	+	ø
2. Waren Sie erregt ?		ø	ø	ø
3. Verspürten Sie einen Schwindel ?		+	+	ø
4. Hatten Sie Kopfschmerzen ?		ø	ø	ø
5. Hatten Sie ein Hitzegefühl ?		ø	ø	ø
6. Verspürten Sie einen Juckreiz ?		ø	ø	ø
7. Ist Ihre Sprache schwerfälliger als sonst ?		+	+	++
8. Denken Sie jetzt klarer als normal ?		ø	ø	ø
9. Haben Sie jetzt Konzentrationsschwächen ?		ø	ø	ø
1o. Verspürten Sie Atemnot ?		ø	ø	ø
11. Hatten Sie Hustenreize ?		ø	+++	ø
12. Mundtrockenheit ?		+	+	ø
13. Sehstörungen ?		ø	+	ø
14. Verspürten Sie Übelkeit ?		ø	ø	ø
15. Völlegefühl ?		ø	ø	ø
16. Brechreiz ?		ø	ø	ø
17. Magenbrennen ?		ø	ø	ø
18. Stuhldrang ?		ø	ø	ø



Tab. 3: Graphoelemente: Die Graphoelemente sind im Schlaf physiologisch auftretende Wellenkomplexe und erlauben eine Aussage über die Schlafqualität. Sie sind hier in einer Übersicht vergleichend zusammengefaßt.
Auffällig ist die starke Zunahme der σ - oder Schlafspindeln, die als Traumäquivalente interpretiert werden (18).

VI. Übersicht über 4o-s-Intervalle

B_1	1		–	–	6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	10	72	–	–	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	20	61	–	–	9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
B_2	3	29	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	4	76	–	–	10	–	–	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	10	71	–	–	19	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
B_3	17	23	–	–	16	–	–	7	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	18	67	–	–	25	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	21	90	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
B_4	1	38	88	–	52	52	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	9	82	79	–	28	41	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	14	7	17	–	83	103	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
B_5	2	4	5	–	11	13	–	35	62	–	34	34	–	6	6	–	
	11	84	114	–	6	6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	12	20	23	–	19	24	–	39	56	–	12	12	–	–	–	–	
B_6	8	11	11	33	58	82	82	21	26	33	–	27	32	–	–	–	
	13	2	2	4	14	25	34	45	64	78	23	23	33	6	6	17	
	15	4	20	71	22	28	32	14	15	15	51	58	58	–	–	–	
B_7	5	17	38	104	73	82	86	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	7	4	4	9	52	82	129	31	39	–	5	5	5	–	–	–	
	10	2	2	3	8	9	20	27	37	34	22	24	25	32	49	48	

Tab. 4: Diese Aufstellung zeigt die Summen der 4o-s-Intervalle, die jede Versuchsperson in den verschiedenen Schlafstadien verbrachte. Die Berechnungszeiträume erstrecken sich vom Zeitpunkt der Injektion bis zur 6o., 8o. und 12o. Minute. Der nächstgrößere Zeitraum beinhaltet die Werte des vorangegangen Zeitraums.
Die den Gruppen B_1 bis B_6 zugeordneten Dosen ergeben sich aus II.1. (Seite 2).

VII. Diskussion

Bei den ersten drei Gruppen, die Dosen von D_1 = o,o63 mg/7o kg KG, D_2 = o,125 mg/7o kg KG, D_3 = o,25o mg/7o kg KG erhalten hatten, ließen sich im EEG keine dosisabhängigen Veränderungen feststellen.

Offenbar bedarf es einer minimalen Dosis, die erreicht werden muß, um eine meßbare Wirkung zu verursachen; diese Dosis liegt zwischen D_3 = o,25o mg und D_4 = o,5oo mg/7o kg KG.
Auch die klinischen Beobachtungen während der Versuche führen zu dem Schluß, daß die Dosen der ersten drei Gruppen nicht ausreichen, klinische Veränderungen hervorzurufen. Erst bei Dosen über o,5oo mg kam es auch zu klinisch beobachtbaren Veränderungen.
Die Auswertung des am Ende jeden Versuches ausgefüllten Fragebogens zeigte nichts, was der Substanzwirkung eindeutig zuzuschreiben wäre. Lediglich Mundtrockenheit wurde gehäuft angegeben. Hier dürfte es sich jedoch nicht um einen parasympatholytischen Effekt, sondern eher um die Auswirkung des sehr warmen, zentralbeheizten Versuchszimmers handeln, da andere parasympatholytische Wirkungen nicht beobachtet wurden.

EKG, Atmung und Blutdruck verblieben bei diesen Gruppen im Normalbereich. Die vor der Injektion aufgetretene Pulsbeschleunigung ist wohl durch die Erwartungshaltung der Probanden zu erklären.
Mit der Dosis D_4 = o,5oo mg/7o kg KG traten die ersten deutlichen Veränderungen auf. Hier kam es zu einem raschen Wirkungseintritt und es wurden tiefere Schlafstadien erreicht. Nebenwirkungen wurden hier wie bei den vorangegangen Gruppen nicht beobachtet.

Die nächsten beiden Dosisgruppen D_5 = 1,ooo mg und D_6 = 2,ooo mg/7o kg K zeigten im EEG ein kontinuierliches Ansteigen der Wirkung. Die Wirkungsmaxima wurden schneller erreicht und es kam zu tieferen EEG-Stadien. Offenbar besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung. Auch bei diesen Dosisgruppen waren keine unerwünschten Nebenwirkungen festzustellen.

Die maximale Dosierung D_7 = 4,000 mg/7o kg KG wies keine weitere, der Verdoppelung der Dosis von 2 auf 4 mg entsprechende Zunahme des hypnotischen Effektes auf. Das tiefste EEG-Stadium war nach 3o min erreicht. Das vollständige Abklingen der Wirkung war im Testzeitraum nicht zu beobachten. Die Nebenwirkungen waren bei dieser Dosis beträchtlich. Die zum Teil erheblichen Myokloni ließen auf eine Beeinträchtigung des extrapyramidalen Systems schließen. Nach 4 Stunden war der Gleichgewichtssinn der Probanden noch so gestört, daß sie weitere 45 min beobachtet werden mußten, bevor man sie entlassen konnte.

Die Versuchsreihe machte deutlich, daß die optimale Dosis bei 2 mg/7o kg KG liegt. Damit läßt sich nach unserem Eindruck die für diese Substanz optimale Narkosetiefe mit minimalen Nebenwirkungen erreichen. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse ist bei der Probandenzahl von drei pro Gruppe zwar möglich, aber nicht sinnvoll, da auch geringfügige Abweichungen das Ergebnis erheblich verfälschen würden.
Sollte bei weiteren Tests unser Eindruck einer günstigen therapeutischen Breite, einer schnell einsetzenden und guten Sedierung bestätigt werden, dann wäre Lormetazepam zur Prämedikation oder als Sedativum bei der Durchführung von Eingriffen unter Lokalanaesthesie durchaus denkbar.

VIII. Zusammenfassung

1. Untersucht wurden 21 gesunde männliche Personen in einer offenen randomisierten Studie. Die untersuchte Substanz, Lormetazepam, wurde intravenös verabreicht. Den Probanden war das Medikament, jedoch nicht die Dosis bekannt. Jeder Proband bekam die Substanz nur einmal.
   Es wurden 7 Dosisgruppen à 3 Probanden in aufsteigender Dosis gebildet.

2. Registriert wurden folgende Parameter:
   EEG-Kurven über einen Zeitraum von 4 Stunden.
   Okulogramm, Atemfrequenz, Pulsfrequenz und der Verlauf des Blutdrucks im angegebenen Zeitraum. Außerdem wurde den Probanden ein Fragebogen zum subjektiven Befinden vorgelegt und sie wurden einigen neurologischen Allgemeintests unterzogen.

3. Festgestellt wurde, daß Lormetazepam in den Dosen 0,063 mg, 0,125 mg, 0,250 mg, 0,500 mg und 1,000 mg in steigendem Maße Vigilanzabschwächungen ohne nennenswerte Nebenwirkungen hervorruft. Die Dosos 4,000 mg verursachte eine erhebliche Beeinträchtigung der neurologischen Befunde über einen Zeitraum, der sich weit über das Versuchsende ausdehnte.
   Bei der Dosis von 2,000 mg waren diese Erscheinungen nicht zu beobachten, die Wirkung trat sehr schnell ein. Es erfolgte eine gute Sedierung. Nebenwirkungen waren nach Ablauf des Experiments klinisch nicht mehr nachweisbar.

IX. Literatur

(1) Palenschat, D.: ZK 65997: Spezielle Pharmakologie.
Wirkung auf das akute EEG der freibeweglichen Ratte
nach einmaliger intraperitonealer Applikation
Schering Pharmaforschungsbericht Nr. 35 33 (1978)

(2) Itil, T.M.: Single and Chronic Rising Dare
Tolerance Studier with WY - 4082 Using Quantitative
Pharmaco EEG.
Schering Forschungsberichte

(3) Hümpel, M.: Pharmakokinetik und Biotransfusion v.
Lormetazepan beim Menschen.
Publikation in Vorbereitung (Schering Forschungsberichte)

(4) Jovanovic, U.: Die Natur des Schlafes.
Verlag Fischer, Stuttgart 1973

(5) Parschelke, G.: Prüfung auf sedativ-hypnotische, narkotische, muskelrelaxierende krampfhemmende Wirkung
von ZK 65997
Schering Pharmaforschungsberichte Nr. 2714-16 (1977)

(6) Kugler, J.: K-Komplexe.
EEG / EMG 4 (1973) 34 - 36
Georg Thieme Verlag

(7) Kugler, J.: Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG,
ihre Einsatzmöglichkeiten und ihre Nutzen.
Medizinischer Monatsspiegel 6 (1973), 141-145.
Merch, Darmstadt.

(8) Kugler, J.: Amitryptilin - Studie
Drug Research 28 (1978) 475 - 479

(9) Herxheimer, H.: Klinische Pharmakologie d. Benzodiazepine.
Der Arzneimittelbrief 2 (1977) 9-12

(10) Murray, J.W.; MD, PhD: Efficacy of Oral Psychosedative
Drugs for Preanesthetic Medication
JAMA, 203 (1968) 89 - 94

(11) Kugler, J.:
Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
Eine Einführung, 2. Auflage,
Thieme-Verlag Stuttgart 1969

(12) Christian W.:
Atlas der Elektroencephalographie
Thieme-Verlag Stuttgart 1968

(13) Jansen, R.:
Klinische Elektroencephalographie
7. Kongreß der Deutschen EEG-Gesellschaft
Springer-Verlag, Berlin 1961

(14) Wandrey, D.: Leutschner, V.:
Neuropsychopharmaka in Klinik und Praxis, 2. Auflage
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967

(15) Hollister, L.E.:
The Benzodiazepines
Raven Press, Seite 367, New York 1973

(16) Flowers at all:
Diazepam as an adjunct in obstetric analgesia
Obstetrics and Gynakology Vol. 34 Seite 68 bis 81, 1969

(17) Fischgold / Dreyfus-Brisac:
Das Elektro-Enzephalogramm
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1968

(18) Walter, Christian:
Klinische Elektroencephalographie
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1975

(19) Loge, O.:
Einfluß auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel sowie die Leber- und Nierenfunktion von Kaninchen nach mehrfacher oraler Anwendung
Schering Pharmaforschungsbericht Nr. 3347 (1976/77)

(20) Wendt, H.:
Beeinflussung der Nierenfunktion des Menschen durch die einmalige Gabe von 2 mg Lormetazepam
Schering Pharmaforschungsbericht Nr. 3277 (1978)

(21) Günzel, P.:
Toxikologische Daten von Lormetazepam zur Hinterlegung beim Bundesgesundheitsamt für Klinische Prüfung am Menschen (Zusammenfassung der Ergebnisse der tierexperimentellen Verträglichkeitsprüfungen)
Schering Pharmaforschungsbericht Nr. 3221 (1978)

X. Lebenslauf

Ich, Gerd Kalbfleisch, wurde am 21. Januar 1947 in Altenburg / Alsfeld geboren.
Ich besuchte dort die Grundschule und anschließend das Gymnasium. Mein Abitur machte ich im Jahre 1967 am Geschwister-Scholl-Gymnasium in Düsseldorf.
Im gleichen Jahr trat ich in die Bundeswehr ein. 1973 wurde ich als Oberleutnant zum Studium der Medizin beurlaubt.
Das 1. Semester studierte ich in Heidelberg und wechselte dann nach München zur Ludwig-Maximilian-Universität.

Hier legte ich am 30. Mai 1979 in der Pädiatrie mein mündliches Staatsexamen ab. Seit dieser Zeit bin ich wieder aktiver Stabsarzt bei der Bundeswehr.